

## 8.4 Consultaties aan de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum

W. Mettrop

### INLEIDING

Vanaf haar oprichting heeft de Statistische Afdeling van het Mathematisch Centrum veel moeite gedaan de statistiek bekendheid te geven als wetenschap, maar ook als hulpmiddel voor tal van praktische problemen. Dat uitte zich in een groot aantal consultaties ten behoeve van het bedrijfsleven, de wetenschap en de overheid.

Bij een dergelijke consultatie gaat het om een praktische vraag en een mathematische (i.e. statistische) oplossing. De kunst is om deze met elkaar in overeenstemming te brengen. In de praktijk van het bedrijfsleven of de wetenschap rijst een vraag die uiteindelijk een praktisch antwoord moet krijgen. Dit verloopt niet altijd even simpel, net zomin als de vertaling terug van wiskundige oplossing naar praktijk:

“Ik meen dat U de capaciteit van de gemiddelde medicus, althans van mijzelf, overschat. Gaarne immers zou ik, en ik meen ook anderen, het resultaat willen weten dat op eenvoudige wijze snel begrijpelijk is, bijvoorbeeld als grafiek of duidelijke getallen.”<sup>1</sup>

Zo reageerde ooit een arts op een statistisch consultatierapport van het MC. In hoeverre moet een oorspronkelijke vraag veranderd worden om wiskundig opgelost te worden en, omgekeerd, hoe kan een wiskundige oplossing in de praktijk gebruikt worden? Dit is een zaak voor zowel wiskundige als cliënt; in de dialoog tussen beiden moet de cliënt ervoor waken dat zijn probleem herkenbaar blijft waar het zijn praktijk betreft; de wiskundige moet ervoor

1. Brief Berreklouw aan Van Elteren, dd. 14-7-1955. Zie hieronder.

zorgen dat het probleem zo geformuleerd wordt dat hij er met z'n wiskunde mee uit de voeten kan.

Zoals wij zullen zien is er in het geval van de MC-consultaties vaak sprake geweest van een specifieke, genuanceerde houding van de statisticus in deze dialoog. In ieder geval ging men er niet vanuit dat elk probleem zich wiskundig laat oplossen. Over de beginjaren schrijft ir. A.R. Bloemena, toen verbonden aan de Statistische Afdeling, in 1960:<sup>2</sup>

"De onderwerpen waarover men de Statistische Afdeling van het MC om advies vraagt, zijn evenwel zodanig, dat men zich - terecht - kan afvragen op welk punt met wiskunde over deze onderwerpen iets te vertellen is."

#### HET ARCHIEF

Van de consultaties heeft het MC een archief bijgehouden. Hoewel alle dossiers nu nog opgeborgen liggen in dozen en daardoor niet erg toegankelijk zijn, hebben we bij een eerste kennismaking kunnen vaststellen dat het archief zeer uitgebreid is. Wij troffen allerlei consultaties aan: opdrachten vanuit het bedrijfsleven, de wetenschap en de overheid. De contacten varieerden van het vragen om hulp en adviezen tot daadwerkelijke opdrachten. Sommige vragen waren totaal niet wiskundig gesteld, andere weer wel. Sommige dossiers waren klein - een enkele brief of notitie - andere groot - oplopend tot een aantal dossiermappen vol met brieven, berekeningen, kladjes en rapporten. Soms was de klant wel tevreden en stuurde een taart, soms ook was hij helemaal niet tevreden en mopperde over onbegrijpelijke wiskunde.

Ook de toegepaste statistiek varieerde natuurlijk. Toch valt hier wel iets over te zeggen. De Statistische Afdeling van het MC legde zich in het bijzonder toe op parametervrije (toets-)methoden, toets van Wilcoxon, tekentoets, rangcorrelatie etc. Men ontwikkelde of perfectioneerde deze methodes deels zelf, onder meer naar aanleiding van de consultaties.

Minstens even belangrijk was echter het bekend en praktisch bruikbaar maken van uit de literatuur bekende methoden. Dit blijkt uit de structuur van de rapporten. Steevast volgt na een — soms wel heel summiere — uiteenzetting van de vraag, een als algemeen leesbaar bedoelde behandeling van de vraag op een niveau tussen wiskunde en praktijk in. De wiskunde wordt steeds bewaard voor het laatst: in een appendix geeft men een wiskundige rechtvaardiging van de voorafgaande behandeling. Deze appendices waren vaak dezelfde verhalen: reden waarom het MC is begonnen ze te standaardiseren in Memoranda: korte handleidingen voor bijvoorbeeld het gebruik van een toets. Zo kan het gebeuren dat een consultatierapport een drietal van deze Memoranda bevat als appendix.

Bij grotere consultaties, waarover meer rapporten verschenen, is de driedeling praktijk-tussenniveau-wiskunde vaak terug te vinden in de afzonderlijke rapporten. Zo zijn er over het hierna te behandelen voorbeeld, een consultatie

2. [Bloemena 1960: p. 1].



van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid (R.I.V.), vier rapporten verschenen. Deze consultatie werd uitgevoerd in de periode april 1956 - augustus 1957 en had tot doel een acceptabele methode te vinden om schapen-anti-difterie serum te zuiveren; het MC werd verzocht daartoe proefopzetten te leveren. Deze consultatie werd voor het MC behandeld door A.R. Bloemena. Hij maakte daarbij gebruik van de, voor die tijd nieuwe, methode van Box. Bij deze consultatie verschenen er eerst twee tussenrapporten, die voornamelijk praktisch van aard waren (S198 en S198A);<sup>3</sup> ze gaan in op de problemen die zich voordoen bij het zuiveren van sera. Vervolgens verscheen er een afsluitend rapport voor wiskundigen (S204)<sup>4</sup> dat de methode van Box uitgebreid behandelt en een afsluitend rapport voor bijvoorbeeld toekomstige serumzuiveraars (S215):<sup>5</sup> hoe kan de methode van Box gebruikt worden bij het minimaliseren van het aantal proeven.

Bij dit voorbeeld springen nog twee aspecten naar voren die wij vaker aantreffen in het archief. Een medewerker van het R.I.V., n.l. A.J. van Triet, heeft op dit onderzoek zijn proefschrift gebaseerd.<sup>6</sup> Herhaaldelijk zijn we tegengekomen dat het MC de statistische appendix levert van een medische, biologische of chemische dissertatie. Verder doet zich het interessante feit voor dat er een nieuwe wiskundige methode werd geïntroduceerd, n.l. de methode van Box - althans nieuw voor het MC -. Bloemena schrijft in de inleiding van zijn rapport S204:

“De resultaten van deze onderzoeken [Van Box, W.M.] zijn evenwel voor het industriële speurwerk in het algemeen niet voldoende toegankelijk. Het is het doel van dit rapport te trachten deze methode van experimenteren een grotere bekendheid te geven.”

Het voor Nederland bekend en bruikbaar maken van nieuwe methodes uit de internationale literatuur kan typerend genoemd worden voor de Statistische Afdeling van het MC.

#### SPECIFIEKE AANPAK MC

Zoals gezegd in de inleiding blijkt dat men aan het MC een eigen, specifieke idee had over statistische consultaties. Om een goede consultatie te voeren moet men, aldus Van Dantzig en Hemelrijk,<sup>7</sup> duidelijk het onderscheid zien tussen wiskundig model en werkelijkheid. Hoe ziet nu die werkelijkheid eruit? Getuige de klacht van een arts, geciteerd in de inleiding, vormen statistische uitspraken en interpretaties nog niet iets waarmee hij uit de voeten kan, ze behoren kennelijk niet tot zijn werkelijkheid. Als werkelijkheid beschouwen we hier per definitie de werkelijkheid van de cliënt: deze werkelijkheid wordt bepaald door zijn bezigheden en doelen, is kortom zijn praktijk. Het is

3. [Bloemena/Elteren 1956 ab]

4. [Bloemena 1956]

5. [Bloemena 1957]

6. [Triet 1957]

7. [Dantzig 1947; 1949; 1953]; [Hemelrijk 1954; 1958 ab; 1967; 1969; 1970; 1978] en [Hemelrijk].

verhelderend nader op de aangehaalde klacht in te gaan.

In de periode mei 1952 - mei 1953 meet drs Berreklouw de circulatietijd van het bloed van gezonde mensen en van mensen met een bepaalde ziekte waarvan hij denkt dat die invloed uitoefent op de circulatietijd. Over de diagnostische waarde van deze invloed wil hij zijn proefschrift schrijven. Het MC vraagt hij zijn gegevens statistisch te verwerken. Na veel correspondentie aangaande de vraag of het niet sneller kan is medio 1955 het rapport S175 gereed. (De vertraging was voor het grootste deel te wijten aan een ongeval dat Berreklouw overkomen was en lag zeker niet aan het MC) Dit rapport S175 bevalt drs Berreklouw niet. Het is te wiskundig en te onduidelijk. Vandaar zijn klacht. Het is inderdaad een rapport geworden dat ten opzichte van de andere rapporten die wij gezien hebben buitengewoon de nadruk legt op de wiskundige verantwoording.

Het rapport wordt herschreven (S175-A).<sup>8</sup> Dan vindt er twee jaar lang geen correspondentie plaats. In mei 1957 laat Berreklouw weten het rapport niet in zijn proefschrift te willen opnemen. Het MC schrijft dan dat als hij de resultaten van het rapport wel wil gebruiken, hij dat in overleg met het MC moet doen. Anders kan er geen verantwoordelijkheid voor gedragen worden. Dit overleg vindt plaats en dat resulteert in een zeer verkorte versie van rapport S175-A in de vorm van een appendix bij het proefschrift. In het geval van Berreklouw is de werkelijkheid dus het *doen van wetenschappelijk* (i.c. medisch) *onderzoek*.

Een ander voorbeeld uit het archief toont een tweede belangrijk aspect van de dialoog, n.l. het aanpassen van de vraagstelling aan enerzijds de beschikbare gegevens, aan anderzijds de wiskundige technieken.

In januari 1954 ontdekt de Provinciale Gezondheidsdienst voor dieren in Noord Brabant dat in de periode 1949/50 t/m 1951/52 het totaal aantal mannelijke kalveren systematisch groter is dan het aantal vrouwelijke. Er worden het MC twee vragen gesteld:

- 1 Zijn er stieren die meer mannelijke respectievelijk vrouwelijke kalveren geven?
- 2 Is er een verband tussen het bevruchtungsvermogen van een stier en het geslacht van zijn nakomelingen?

Het MC stelt naar aanleiding hiervan een aantal wedervragen. "Gaat het wel om onderling onafhankelijke perioden?", "Moeten die perioden dan niet apart onderzocht worden?", "Is er alleen sprake van kunstmatige inseminatie?", "Er zijn stieren die wel nakomelingen hebben maar waarvan niet geïnsemineerd is, hoe kan dat?"

Naar aanleiding hiervan breidt het MC samen met de Gezondheidsdienst de oorspronkelijke vraagstelling uit met de volgende twee vragen:

- 3 Als er stieren zijn die in een bepaald jaar in verhouding meer mannelijke kalveren geven dan andere stieren, geven zij dat in andere jaren dan ook?

8. [Bloemena/Wabeke 1955]

- 4 Is de verhouding van het aantal mannelijke ten opzichte van het aantal vrouwelijke kalveren per stier voor ieder jaar gelijk?

Bovendien wordt aan de oorspronkelijke vraag 1 “in verhouding” toegevoegd.

Deze vier vragen worden naar volle tevredenheid van de Gezondheidsdienst in het rapport behandeld.<sup>9</sup> Men stuurde een taart, “om ook eens wat anders aan te snijden”. In het geval van de Provinciale Gezondheidsdienst is de werkelijkheid *het pogen meer grip te krijgen op het nakomelingschap van stieren*.

Wanneer kan nu de wiskunde gebruikt worden bij het oplossen van een “probleem uit de werkelijkheid”? Dat kan wanneer dat probleem zodanig is dat het wiskundig opgelost kan worden; dat wil zeggen wanneer dat probleem alleen betrekking heeft op bepaalde *structurele aspecten* uit de werkelijkheid in kwestie. We beschouwen dan alleen nog maar die structurele aspecten. Dit deelgebied kunnen we de *gemathematiseerde praktijk* noemen; een tussenniveau tussen de oorspronkelijke werkelijkheid en de wiskunde in. Problemen uit deze gemathematiseerde praktijk zijn in principe wiskundig formuleerbaar; oplosbaar zijn ze indien er adequate wiskunde voorhanden is.

Het probleem dat de Gezondheidsdienst aan het MC voorlegde bevond zich op dit tussenniveau, weliswaar nadat het enigszins was aangepast. Men had in de praktijk direct baat bij de wiskundige benadering en interpretatie. In het geval van Berreklouw was dat niet zo, al had het er alle schijn van. Er was een waslijst gegevens waarin bepaalde verbanden vermoed werden. Statistiek lijkt dan het middel om deze hypothesen (verbanden) te toetsen. Toch heeft Berreklouw uiteindelijk niets aan de resultaten.<sup>10</sup>

Hij wil in de eerste plaats dat er van verbanden aangetoond kan worden dat ze bestaan en niet alleen dat ze verworpen worden; vervolgens kan hij niet met onbetrouwbaarheidsdrempels en andere kanstheoretische termen overweg. Hij wil uitspraken die met behulp van de statistiek *niet* te geven zijn. Hij verlangt dat de wiskunde structuur brengt in zijn werkelijkheid en dat is teveel gevraagd. Het leggen van verbanden gaat vooraf aan het toepassen van wiskunde. Zijn deze verbanden, of is deze structuur eenmaal gegeven, of als hypothese verondersteld, dan kan de wiskunde deze structuur nader bestuderen. Blijkbaar bevond het probleem van Berreklouw - welke verbanden bestaan er en hoe kan ik daar in de medische praktijk gebruik van maken - zich niet binnen de gemathematiseerde voorstelling en dus niet binnen de gemathematiseerde praktijk.

9. [Wabeke 1954]

10. Zie brief Berreklouw aan Van Elteren dd. 14-7-1955, hierbij afgedrukt.

## S. BERREKLOUW

Arts voor ziekten van hart en bloedvaten

## Spreekuren:

Partic.: Maandag, Woensdag, Vrijdag  
13.30-14.30 u. en volgens afspraak  
Fondsleden: dagelijks 8.30-9.30 u. v.m.

Dordrecht, 14 Juli 1955

Joh. de Witstraat 21  
Tel. 5253 (a.g.g. K 08)

Mathematisch Centrum  
2de Boerhaavestr. 49  
Amsterdam. O.

t.a.v. den Weledele Heer Ph. van Elteren.  
Ref. Phv.E/ES.

Mijne Heren,

Uw rapport S 175 (onderzoek waarde circulatietijd van het bloed) heb ik in dank ontvangen.

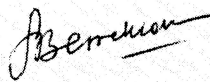
Het grootste deel van het rapport wordt ingenomen door een theoretische toelichting van het statistische onderzoek. De resultaten van de normale CT en die bij longcarcinoom, resp. hyperthyreoïdie zijn weergegeven in de figuren op blz. 6. Bij andere ziekten is het resultaat te vinden in tabel II.

[Ik meen echter dat U de capaciteit van de gemiddelde medicus, althans van mijzelf overschat. Gaarne immers zou ik, en ik meen ook anderen, het resultaat willen weten dat op eenvoudige wijze snel begrijpelijk is, b.v. als grafiek, of duidelijke getallen. Tabel II echter is reeds te ingewikkeld, daar de k (waarvan de betekenis overigens slechts na bestudering van de theorie duidelijk zou zijn) afneemt bij aandoeningen, waarbij de circulatietijd juist verlengd zou zijn! Is het wellicht mogelijk

- 1) de resultaten op eenvoudige wijze mede te delen, met name ook voor de andere ingezonden aandoeningen, b.v. als grafiek, zoals op blz. 6, of met getallen.
- 2) op begrijpelijke wijze in het kort uiteen te zetten wat de rang, correlatiecoëfficiënt en wat de k betekent, zonder uitvoerig ingaan op de theorie, die voor de gemiddelde medicus toch meer eist dan kennis te nemen van de circulatietijden.

Uiteraard vereist het enige moed om U het bovenstaande onbeschoornd voor te leggen, zodat ik dan maar tegelijk er het verzoek bijvoeg, mede in verband met een spoedige publicatie van het uiteindelijke resultaat, zo mogelijk niet al te lang te wachten met de beantwoording, temeer daar de inzending in Februari j.l. plaats vond.

Met de meeste hoogachting,



Een probleem uit de werkelijkheid hoeft zich dus niet automatisch op het vereiste tussenniveau, het gemathematiseerde niveau te bevinden. We zullen in het vervolg de werkelijkheid of praktijk niveau I noemen; het tussenniveau, de gemathematiseerde voorstelling, is dan niveau II en de wiskunde niveau III.

Hoe kan nu de houding van de statisticus tijdens de consultatie beschreven worden? De wiskundige (statisticus) bevindt zich primair op niveau III (wiskunde is wat hij bedrijft); de cliënt bevindt zich per definitie op niveau I. De consultatie loopt dan via het gemathematiseerde niveau II, het tussenniveau dat in zekere zin voor beiden bereikbaar is. Het is ook een zaak voor beiden uit te maken of een probleem zich op dit niveau bevindt of niet. De wiskundige moet de cliënt duidelijk maken hoe hij het probleem ziet, waarop het zijns inziens betrekking heeft en waarop het antwoord dus betrekking zal hebben; de cliënt zal moeten aangeven daar tevreden mee te zullen zijn. Deze communicatie zullen wij *dialog 1* noemen.

Preciezer: Dialog 1 speelt zich af op niveau I en gaat over de vraag op welke manier het probleem opgelost moet worden. Eén van de mogelijke uitkomsten van dialog 1 is de keuze voor een gemathematiseerde aanpak; het willen bekijken van structuren. Natuurlijk zijn er ook andere uitkomsten mogelijk zoals de geschiedschrijvende of de emancipatoir- sociologische aanpak, e.d. In deze gevallen haakt de statisticus af als gesprekspartner. In het statistiek-archief kwamen we natuurlijk steeds gevallen tegen waarin men kiest (als men al expliciet kiest) voor een gemathematiseerde aanpak.

In het geval van Berreklouw kunnen we concluderen dat deze dialog 1 niet gevoerd is; anders was wel aan het licht gekomen dat de statistiek van geen nut kon zijn bij de oplossing van het probleem. In het geval van de Provinciale Gezondheidsdienst is dialog 1 wél gevoerd; er is door het MC en de Dienst vastgesteld dat het probleem (weliswaar in iets gewijzigde vorm) zich op niveau II bevond.

Bevindt zich nu een probleem op dit gemathematiseerde niveau II, wil men het probleem wiskundig aanpakken, dan is het dus zaak deze gemathematiseerde vraag in overeenstemming te brengen met bekende, voorhanden zijnde, wiskunde. Men gaat op zoek naar een geschikt wiskundig model. De vraag zal aangepast moeten worden aan de wiskunde.

Van Dantzig kent twee eisen toe aan deze modelvorming:<sup>11</sup>

- “1. Het model mag niet teveel verschillen van de oorspronkelijke werkelijkheidsbeschrijving. (Anders heeft een antwoord binnen dat model weinig waarde in die werkelijkheid.)”
- “2. Het model mag niet onvoldoende “geregulariseerd” zijn; anders is het in de praktijk [d.i. de wiskundige praktijk, niveau III dus. W.M.] niet meer bruikbaar.”

Ook hier is het dus een zaak voor zowel wiskundige als cliënt het geschikte

11. [Dantzig 1947; 1953]

model te kiezen; en dus de oorspronkelijke vraag aan te passen. Dit overleg, op niveau II, noemen we *dialogoog 2*.

Wat nu resteert is een puur wiskundige vraag waar alleen de wiskundige mee bezig is; een *monoloog* op niveau III. Dit resulteert in een puur wiskundig antwoord. Om nu dit antwoord uiteindelijk een praktisch antwoord te doen zijn voor de oorspronkelijke vraag, een antwoord op niveau I dus, moet de terugweg gezocht worden. Men gaat *via* niveau II terug naar niveau I. Eerst gaat het wiskundig antwoord over in een geïnterpreteerd resultaat op niveau II. Hierbij wordt dialogoog 2 weer opgevat: aan het wiskundig formalisme wordt weer betekenis toegekend. Dan wordt dialogoog 1 hernomen om de praktische betekenis van het antwoord op niveau I aan te geven.

Uit de twee beschreven voorbeelden en ook uit andere consultaties die wij in het archief aantreffen blijkt dat het typerend voor het MC genoemd kan worden dat deze drie niveaus en twee dialogen herkenbaar naar voren komen als verschillende dingen. Dit mag typerend zijn voor het MC, het is niet waarschijnlijk dat het MC hierin exclusief was gezien de vele andere voorbeelden in Nederland van succesvolle statistische consultatie. Het ligt voor de hand - maar dit zou nader vergelijkend onderzocht moeten worden - dat het MC uniek was in de nauwe binding tussen consultatie en ontwikkeling van wiskunde. In het verlengde van de dialogen werd ook een wiskundige monoloog gevoerd die vaak verder ging dan de consultatie vereiste. Bijvoorbeeld afzonderlijke wiskundige rapporten (zoals in het voorbeeld hieronder S204) en zelfs proefschriften van de medewerkers.

We kunnen nu ook de vaste structuur van de rapporten beter begrijpen. Bij eerste beschouwing was al opgevallen de driedeling in probleemschets, niet strikt wiskundige probleembehandeling respectievelijk wiskundige appendix. Dit herkennen we nu als weerspiegeling van de driedeling praktijk (niveau I), gemathematiseerd tussenniveau (niveau II) en wiskunde (niveau III). Het vaste patroon van deze driedeling in de MC-rapporten geeft aan dat men er op bedacht was deze drie niveaus van werken uit elkaar te houden. Dit lijkt een vereiste te zijn voor goede consultatie; Berreklouw is een van de zeldzame consultatierapporten die afwijken van het patroon. (In S175 staat de wiskunde voorop, gevolgd door een korte paragraaf waarin op het probleem wordt ingegaan.)

Na dit algemene beeld van het consultatie-archief zullen we - met de analyse van drie niveaus en twee dialogen in ons achterhoofd - één voorbeeld in detail bespreken.<sup>12</sup>

12. Het voorbeeld is hier beknopt weergegeven. Een uitgebreide beschrijving in [Mettrop 1986].

## EEN VOORBEELD UIT HET ARCHIEF

Bij de behandeling van difterie-patiënten wordt gebruik gemaakt van antidifterieserum afkomstig van dieren. Tot dan toe gebruikte men voornamelijk paardenserum. Serum van een bepaalde diersoort bezit echter zogenaamde 'soortspecifieke eigenschappen', welke de patiënt overgevoelig kunnen maken voor een volgende injectie; het kan zelfs de dood van de patiënt veroorzaken. De eiwitten, die deze soortspecifieke eigenschappen bezitten, werden natuurlijk zo goed mogelijk verwijderd uit het serum (de 'zuivering'), maar het lukte niet ze geheel te doen verdwijnen.

Dus zocht men, om toch eenzelfde patiënt herhaald te kunnen injecteren, naar sera van andere afkomst. Het R.I.V. koos hiervoor schapen. Maar het zuiveringsproces zoals dat bij paarden toegepast werd (het 'enzymatisch zuiveringsproces volgens Pope', Engeland 1983)<sup>13</sup> leverde bij schapen geen acceptabele resultaten op. Er gingen met de soortspecifieke eiwitten ook teveel werkzame stoffen ('antitoxinen') verloren. In principe echter moest het volgens het R.I.V. mogelijk zijn de condities voor het enzymatisch proces dusdanig te kiezen, dat de zuivering van schapenserum redelijke resultaten opleverde. Dit enzymatisch proces kent drie fasen, waarbij 13 factoren van invloed zijn:

- Enzymenwerking: hoeveelheid enzym, PH, temperatuur en tijdsduur;
- Eerste uitzouting en thermocoagulatie: hoeveelheid natriumpyrofosfaat, percentage ammoniumsulfaat, hoeveelheid tolueen, PH, temperatuur en tijdsduur;
- Tweede uitzouting: concentratie natriumpyrofosfaat, hoeveelheid ammoniumsulfaat en PH.

Het doel dat men zich nu stelde was het vinden van dié waarden der factoren, die een zo hoog mogelijke 'opbrengst' (een zo hoog mogelijke antitoxische activiteit) leveren, alsmede een zo hoog mogelijke 'reinigingsfactor' (een maximale verwijdering van de soortspecificiteit tijdens de zuivering). Het belang van het R.I.V. is dus tweeledig: enerzijds een deugdelijk serum, anderzijds een economisch verantwoord bedrijfsproduct.

Zoals gezegd kende men een factorencombinatie, die met succes bij de zuivering van paardenserum werd gebruikt, terwijl deze combinatie niet voldeed in het geval van schapen.

Bij oriënterend onderzoek was gebleken, dat een vijftal factoren relatief minder invloed uitoefenden op het proces, namelijk de hoeveelheid tolueen, de twee porties natriumpyrofosfaat en bij de tweede uitzouting ook nog de PH en de concentratie ammoniumsulfaat. Om het verdere zoekwerk te vereenvoudigen werden deze factoren gefixeerd op de waarden van de paardenserum-zuivering en verder buiten beschouwing gelaten.

Tot dan toe werden bij chemisch-technisch speurwerk methodes gehanteerd, die de invloed op het proces van elk der factoren afzonderlijk onderzochten. Dat betekende, zeker in dit geval, zeer veel tijd en arbeid, terwijl ook eventuele interacties tussen de factoren niet aan het licht konden komen. Het R.I.V.

13. [Triet 1957, p. 20].

wilde dit vermijden en vroeg begin 1956 aan T.N.O.<sup>14</sup> zodanige proefopzetten te bepalen, dat met een doenlijk aantal experimenten de optimale combinatie der factoren gevonden kon worden. Op een probleembespreking met het MC op 12 maart 1956 bracht T.N.O. dit probleem naar voren.<sup>15</sup>

1956-42

Probleembesprekingen met TNO-ABW

(1) Zuivering van difterieserum

Besproken 14/3/56: G.J. Heppink met Th van Elteren & MR Bloemena

Bij het Rijksinstituut van volhygië grondheid te Utrecht wordt difterieserum vervaardigd uit het bloedplasma van paarden via een gecompliceerd zuiveringsproces waarvan de kulturele recepten in Engeland van langdurige experimenten zijn samengesteld. Men is nu hiërarchisch de recepten opstellen om bereiding uit het bloedplasma van deze andere dieren, en de bij het proces voorkomende bewerkingsfactoren zo gunstig mogelijk kiezen. Het bleef in totaal 12 factoren, de bewerking kan vermoedelijk echter in stappen gesplitst worden, waarbij men dan de opbrengst van antilicoproducten maximaliseert. Welk is het zo mogelijk, het aantal factoren plausibel tot 4 te beperken. Tevoren ~~is~~ werden gegeven verzameld over het gebied waarnemingen gewicht moet worden in de waarnemingsfontein die kunnen worden

Het probleem ligt ons een ideeel geval van het toepassen van de methode van Box c.s. Hyperproteïne bij Heppink ~~en~~ heeft literatuur van deze methode grondend en zal contact opnemen met de opbrengst-geven over de mogelijke verbetering. De gegevens zal nader overleg geplaatst worden

De verder mag 1956-41

14. De afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten van de Centrale Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek.

15. Toendertijd hielden T.N.O. en MC regelmatig dergelijke 'probleembesprekingen'. Zie illustratie.



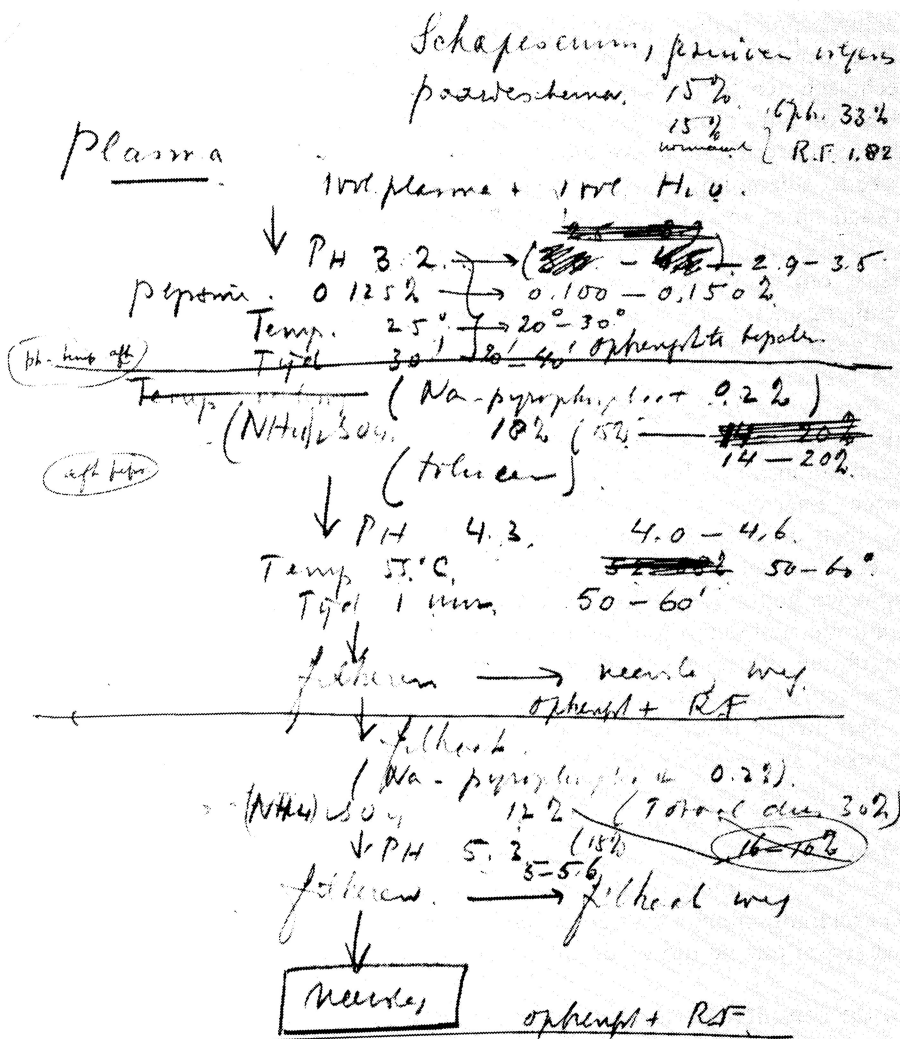
Bloemena, die voor het MC aan de consultatie gaat werken, stelt aan het T.N.O. voor om het probleem m.b.v. de, nieuwe, methode van Box op te lossen. Volgens dit iteratieve proces worden steeds proeven genomen rondom een centrum, hetgeen leidt tot een schatting van het responsie-oppervlak ter plaatse, waarna een nieuw centrum gekozen kan worden in de richting van een maximum.

Als eerste centrum koos men de factorencombinatie zoals die bekend was van de zuivering van paardenserum. Meteen al bij de schatting van het responsie-oppervlak op basis van deze eerste reeks proeven was er onenigheid. De cliënt (het R.I.V. maar ook T.N.O.) dachten aan een lineair oppervlak en wilden meteen een nieuw centrum zoeken. Bloemena vond, omdat de interactie-effecten zeker niet alle klein waren, dat de proef uitgebreider moest worden overgedaan, hetgeen geschiedde. Tegelijkertijd concludeert het MC aan de hand van de duplo-proeven dat de schattingen voor de variatie van de waarnemingson nauwkeurigheid dermate laag zijn dat men met deze experimenteertechniek kan doorgaan.

Het R.I.V. en T.N.O. hebben inmiddels op eigen houtje proeven gedaan rond een nieuw centrum (uitgaande van het lineair model) die niets opleverden; wel gaven ze aanleiding voor een kleine centrumverschuiving bij de uitgebreidere proefopzet van Bloemena, die niet geloofde in een lineair model en een beter beeld van het responsie-oppervlak ter plaatse wilde verkrijgen.

Op dit moment begint Van Triet, die de proeven voor het R.I.V. uitvoert, maar tevens zijn proefschrift eraan wijdt, ongeduldig te worden. Het promoveren wordt te lang uitgesteld! Maar ook dr. Tasman, de directeur van het R.I.V., wordt ongeduldig. Hij neemt rechtstreeks contact op met Bloemena en drukt hem het belang van de zaak op het hart: het gaat hier om "therapeutica en prophylactica die ten opzichte van de hiervoor in aanmerking komende patiënten als zeer belangrijk beschouwd moeten worden" en ook noemt hij het proefschrift van Van Triet.

Op 10 oktober 1956 maakt Bloemena het R.I.V. lid van de Vereniging voor Statistiek. Vanaf dat moment gaat alles mis. De uitgebreide proefronde geeft tegenvallende resultaten; maar erger nog is het feit dat uit de controleproeven blijkt dat de waarnemingson nauwkeurigheid toch veel te laag is geschat in de eerste twee experimenten. Dan wil Bloemena weten of men zich nu met name moet richten op het maximaliseren van de opbrengst of van de reinigingsfactor. Van Triet wil deze vraag eerst aan Tasman voorleggen en terwijl men daarmee bezig is, komt er opnieuw slecht nieuws: de eigenschappen van het uitgangsmateriaal veranderen met de tijd. Het gaat hier natuurlijk om een noodzakelijke voorwaarde voor dit experiment. Men had juist uit voorzorg een enorme hoeveelheid schapenserum bereid om telkens met hetzelfde materiaal te experimenteren. Nu blijkt dat juist een zeer ongelukkige maatregel te zijn geweest.



Resultaat: 1. Schone, in specificiteit oorspronkelijk,  
 2. Opheff. 50 - 60°.  
 3. R.F. 2.5 - 3.5.

Inmiddels concludeert het MC op grond van de derde proefronde dat een tweedegraads oppervlak het onderzochte gebied goed benadert. Daaruit blijkt, dat er zeker geen absoluut optimum in de buurt is. Toch zijn er enkele factorencombinaties waarbij gunstiger resultaten verwacht mogen worden. Deze worden door het MC als vierde proefopzet voorgesteld, maar blijken technisch niet te realiseren.

Alsof dit alles al niet vervelend genoeg is, ontdekt het R.I.V. in december 1956 dat ten onrechte de hoeveelheid ammoniumsulfaat, die toegevoegd wordt bij de tweede uitzouting, buiten beschouwing is gelaten. Bloemena reageert hier kwaad op en trekt het nut van alle voorgaande proeven in twijfel.

Tegelijkertijd wordt op Van Triet ook druk uitgeoefend door Tasman, zijn baas, om op te schieten. De eisen ten aanzien van de opbrengst en de reinigingsfactor zijn aanzienlijk afgezwakt. Van Triet schrijft dat Tasman snel wil gaan produceren en dat er dus niet al teveel proeven meer genomen moeten worden.

Een in het nauw gedreven Van Triet stelt Bloemena voor om middels een klein proefopzetje de invloed na te gaan van een variatie van de hoeveelheid ammoniumsulfaat bij een viertal combinaties van waarden van de andere factoren, maar dat valt in verkeerde aarde bij Bloemena: "Over deze kwestie leren wij niets door de uitzoutingskromme te bepalen voor vier combinaties".

Hier eindigt eigenlijk het onderzoek wat betreft het MC. Het R.I.V. heeft op eigen houtje nog wel getracht inzicht te verkrijgen in de invloed van de concentratie ammoniumsulfaat en dit heeft geleid tot buitengewoon acceptabele resultaten. Bloemena werkt wel tot het eind toe mee aan de appendix bij het proefschrift van Van Triet.

Het directe effect van deze consultatie op de serumproductie is niet erg groot geweest. De methode van Box is niet verder dan de eerste stap gevolgd. Het heeft niet tot een optimum geleid. Wel heeft het hele onderzoek van Van Triet tot een betere combinatie van waarden geleid. Des te groter is het indirecte effect van de inbreng van wiskunde: verheldering en precisering. Onder druk van het wiskundig onderzoek is de chemische kennis verrijkt: de grote waarnemingsonnauwkeurigheid kwam aan het licht en ook de verandering van het serum met de tijd en de rol van het ammoniumsulfaat.

In dit consultatievoorbeeld zijn de verschillende niveaus en dialogen duidelijk te herkennen. Er zijn twee praktijk-problemen: het R.I.V. wil acceptabele "therapeutica en prophylactica die voor de patiënten van het grootste belang zijn", waarbij tijd en geld een rol spelen. Het plasma moet ingekocht en na verwerking weer verkocht worden. In die zin is het R.I.V. een gewoon commercieel bedrijf. Daarnaast speelt het dissertatie-onderzoek van Van Triet. Dit speelt zich af in een andere praktijk, n.l. die van het "promoveren", of ruimer gezegd: de praktijk van het pure wetenschappelijke debat. In zijn brief van 12 oktober 1956 schrijft Van Triet dan ook aan Bloemena, dat hij bang is op zijn promotie met zijn "mond vol tanden te staan als er iets statistisch gevraagd wordt".

Het verschil tussen de beide consultatieprocessen ligt dus niet zozeer in de

probleemstelling - deze is feitelijk hetzelfde - als wel in de praktijk-context waaruit de problemen voortvloeien. Dat blijkt ook als de resultaten terugkomen in de verschillende praktijken. Tasman is met minder tevreden dan Van Triet. Verder onderzoek botst met het commerciële aspect van zijn praktijk. Van Triet daarentegen wil graag het onderzoek tot het eind toe afwerken en het absolute optimum vaststellen. (Hier botsen de twee praktijken letterlijk, omdat Van Triet zijn onderzoek verricht als medewerker van het R.I.V.) Bloemena onderkent dit onderscheid en communiceert verschillend met Tasman en Van Triet.

Met Van Triet ging het om een wiskundige verantwoording van een chemisch resultaat. Bloemena was zich terdege bewust van de praktijkbelangen en wilde een op hol geslagen Van Triet voor fouten behoeden. Natuurlijk wist Bloemena dat de tijdsfactor ook van belang was, maar hij wilde Van Triet ervan overtuigen dat men tot dan toe in feite nog helemaal *niets* bereikt had en dat de lukraakproeven van Van Triet ook helemaal tot *niets* zouden leiden, tenminste niet tot de wiskundig verantwoorde proefopzet waarnaar zij zochten.

De beide keren dat Tasman, de R.I.V.-directeur, ingreep in de consultatie duiden op een geheel andere praktijk. Eerst zocht hij rechtstreeks contact met het MC, toen de consultatie nog via T.N.O. liep. Hij wilde graag zijn praktijk uitleggen. Dit is een belangrijk keerpunt. Zonder kennis van de praktijk is het werken op niveau II onmogelijk, terwijl het op dat niveau is dat de eigenlijke consultatie plaatsvindt. Vanaf dat moment werkten Van Triet en Bloemena samen op niveau II; praktijkargumenten en wiskundige overwegingen werden tegen elkaar afgewogen. Men zou kunnen zeggen dat Tasman alleen achterbleef op niveau I waar hij ongeduldig wachtte op resultaten. Toen zijn praktijk veranderde (marktverhoudingen en wettelijke controle) kwam zijn tweede ingreep: hij kapte de consultatie af. Voor de praktijk was er geen probleem meer. En dus kwam de gemathematiseerde versie van dat probleem in de lucht te hangen. Bloemena en Van Triet voelden hoe de poten onder hun niveau II werden weggezaagd; toch publiceerden zij hierna nog afrondende artikelen over het oorspronkelijke probleem.<sup>16</sup> Het proefschrift van Van Triet fungeerde hierbij als vervangend praktijk-fundament voor dit niveau II. Verder kunnen we vaststellen dat Bloemena en Tasman telkens dialoog 1 voerden; het ging steeds over het praktisch nut. Ook het feit dat Bloemena het R.I.V. lid maakt van de V.V.S. is een typisch onderdeel van dialoog 1. Het R.I.V. erkent hiermee het nut van een gemathematiseerde probleemaanpak bij haar werk. Bloemena en Van Triet voerden in hoofdzaak dialoog 2, ze waren bezig het geschikte model te vinden. In deze dialoog staan mathematische overwegingen en experimenteergegevens als argumenten naast elkaar. In hun correspondentie treffen we ook stukjes dialoog 1 aan: tijdsdruk, onderbouwing proefschrift e.d. Wanneer Van Triet beide dialogen wil vervangen terwille van een snel resultaat - waarbij wiskundige criteria worden genegeerd - wordt hij door Bloemena tot de orde geroepen.

16. [Triet/Bloemena 1967]

22 Januari 1957.

De Weledelgestrengde Heer  
Ir J.A. van Triet,  
Rijksinstituut voor de  
Volksgezondheid,  
Sterreboos 1,  
UTRECHT.

ARB/ES

Geachte Heer van Triet,

Naar aanleiding van ons telefoongesprek van hedenochtend heb ik eens gekeken wat Uw voorstel inhoudt. Zoals ik begrepen heb, wilt U de invloed van een variatie van de hoeveelheid  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  nagaan bij een viertal combinaties van waarden van de andere factoren. Ik meen evenwel, dat dit weinig zal bijdragen tot de oplossing van het probleem. Wij moeten nl. trachten te weten te komen hoe de invloed van de factoren 1 t/m 8 is geworden, nu de totale hoeveelheid  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  niet meer 30, maar bijv. 20% wordt genomen. Over deze kwestie leren wij niets door de uitzoutingskromme te bepalen voor vier combinaties van waarden van de factoren.

Dat de invloed van de factoren bij een hoeveelheid  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  van 20% anders zal zijn dan bij 30% is vrij waarschijnlijk. Daarop wijst bijv. de discrepantie tussen hetgeen U dacht dat  $z_2$  voor invloed zou hebben (Uw brief d.d. 24 Juli 1956) en datgene wat gevonden is uit de experimenten. Uw verklaring van wat de factor  $z_2$  zou doen is gebaseerd op beschouwing van het stuk van de uitzoutingskromme tussen 15% en 20%  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ . Maar een beter totaalresultaat werd kennelijk verkregen door dit te negeren en juist  $z_2$  anders te kiezen, waardoor de staart van de uitzoutingskromme (aanmerkelijk) gedrukt werd.

Tot a.s. Maandag.

Met vriendelijke groeten,

  
Ir A.R. Bloemena.

We zien in dit voorbeeld de gesignaleerde kenmerken van een MC consultatie terugkeren. Duidelijk herkenbaar zijn de drie verschillende niveaus waarop gewerkt wordt, praktijk, tussenniveau en wiskunde. Uit Bloemena's verzet tegen Van Triet's niet-wiskundig-onderbouwde ammoniumsulfaat onderzoeken blijkt impliciet dat de dialogen 1 en 2 inderdaad uit elkaar werden gehouden. De typerende, buiten de consultatie voortgezette, wiskundige monoloog komt ook hier voor in de vorm van rapport S204 waarin Bloemena een uiteenzetting geeft van de wiskunde achter de methode van Box en andere proefopzetten.

In de statistische consultatie gaat het om het op elkaar afstemmen van praktijkprobleem en wiskundige oplossing. Dit blijkt geen sinecure te zijn. Meer nog dan de formele vertaling tussen de niveaus is het in het oog houden van de praktische relevantie een moeilijkheid. In dit voorbeeld kan die afstemming niet geslaagd genoemd worden. Toch heeft de confrontatie tussen wiskunde en praktijk een zichtbaar effect dat wellicht even belangrijk is als de consultatie zelf: naar de praktijk toe verheldering en precisering en naar de wiskunde toe nieuwe inspiratie en nieuwe wiskunde.